

001152010

WPI Acc No: 1974-25761V/197414

Benzimidazole derivs prepns - with hypotensive and central depressant action

Patent Assignee: YOSHITOMI PHARM IND KK (YOSH )

Number of Countries: 001 Number of Patents: 001

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Week
JP 49005967	A	19740119			197414	B

Priority Applications (No Type Date): JP 7251392 A 19720523

Abstract (Basic): JP 49005967 A

Benzimidazoles (I), (X = H, halo, lower alkyl, lower alkoxy, NO<sub>2</sub>; R = H, lower alkyl, hydroxy-, haloalkyl; R<sub>1</sub> = H, lower alkyl, alkoxyalkyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, aryl, aralkyl with or without nuclear substituents selected from halo, lower alkyl, alkoxy, alkoxy-carbonyl, alkylthio, polyhaloalkyl, or NO<sub>2</sub>) are prepnd. from 1-unsubst. benzimidazoles and maleamic acids HO<sub>2</sub>CCH<sub>2</sub>-CHCONHR<sub>1</sub>. In an example, 5.9 g genzimidazole and 5.8 g maleamic acid in DMF was heated at 110-20 degrees for 15 hr., evapd., and stirred with polyphosphoric acid at 110-20 degrees for 2 hr. to give 3.9 g. I

Derwent Class. B02

(9)

⑬ 日本国特許庁

## 公開特許公報

特許願 (2) (登記号ナシ)

昭和47年5月23日

特許庁長官 井土武久

## 1. 発明の名称

ベンズイミダゾール誘導体の製造法

## 2. 発明者

ナオミ・レオナ・ペレグリーナ・エリザベス  
住所 大阪府中津市大学島田字青葉155-2  
氏名 長谷川 元 (ほか1名)

## 3. 特許出願人

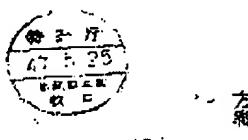
大阪市東区平野町8丁目8番地  
名称 吉富製薬株式会社  
(673)  
代表者 不破 麻

## 4. 代理人

平野1-1  
住所 大阪市東区平野町8丁目8番地  
氏名 井原士(6620)高宮城 勝

## 5. 添付書類の目録

(1) 明細書 1通  
(2) 請求状 1通  
(3) 特許実用登録証



⑪特開昭 49-5967

⑬公開日 昭49.(1974) 1. 10

⑭特願昭 47-51992

⑮出願日 昭47.(1972) 5. 23

審査請求 未請求 (全5頁)

庁内整理番号 ⑯日本分類

6055 44 16 E363  
6224 44 30 B4

方

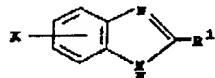
## 明細書

## 1. 発明の名称

ベンズイミダゾール誘導体の製造法

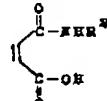
## 2. 特許請求の範囲

一般式



〔式中のXは水素、ハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシ、ニトロ基を、Z<sup>1</sup>は水素、低級アルキル、ヒドロキシ低級アルキル、低級ハロアルキル基を示す。〕

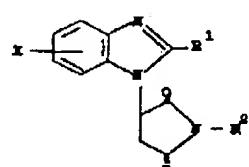
で表わされる化合物と一般式



〔式中のZ<sup>2</sup>は水素、低級アルキル、低級アルコキシ低級アルキル、シクロアルキル、シクロアル

キル低級アルキル、特に置換基を有す、または有しないアリール、アフルキル(置換基はハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルコキシカルボニル、低級アルキルオキソ、ボリハロ低級アルキル、ニトロ基の中から任意に選ばれる)を示す。〕

で表わされる化合物とを反応させることを特徴とする一般式

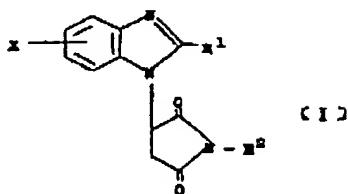


〔式中のX、Z<sup>1</sup>、Z<sup>2</sup>は前記のものと同様である。〕

で表わされるベンズイミダゾール誘導体またはその塩の製造法。

1. 本発明の詳細本説明

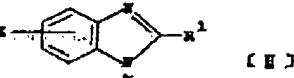
本発明は一般式



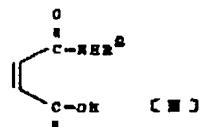
〔式中のXは水素、低級アルキル（メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、エチエーテル、ヒドロキシブチル等）、低級アルコキシ（メトキシ、エトキシ）、ヒドロゲン（フッ素、塩素、臭素等）、ニトロ基を、X¹は水素、低級アルキル、ヒドロキシ低級アルキル（ヒドロキシメチル、2-ヒドロキシエチル等）、低級ハロアルキル（クロルメチル、3-クロルエチル等）を、X²は水素、低級アルキル、低級アルコキシ低級アルキ

ル（2-メトキシエチル、3-メトキシプロピル等）、レクロアルキル（レクロペンチル、シクロヘキシル、3,3,3-トリメチルシクロヘキシル、シクロドデシル等）、シクロアルキル低級アルキル（シクロヘキシルメチル、2-シクロヘキシルエチル等）、液化ハロゲン（フッ素、塩素、臭素等）、低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルコキシカルボニル（メトキシカルボニル、エトキシカルボニル等）、低級アルキルチオ（メチルチオ、エチルチオ等）、ボリハロ低級アルキル（トリフルオロメチル等）、ニトロ基等が置換した、または低置換のアリール（フェニル、カーフル等）、アラルキル（ベンジル、フェニル等）を示す。〕  
で表わされるベンズイミダゾール誘導体またはその他の製造法に属するものである。

本発明によれば一般式〔I〕で表わされる化合物は一般式



〔式中のX、X¹は前記のものと同様である。〕  
で表わされる化合物と一般式



〔式中のX³は前記のものと同様である。〕

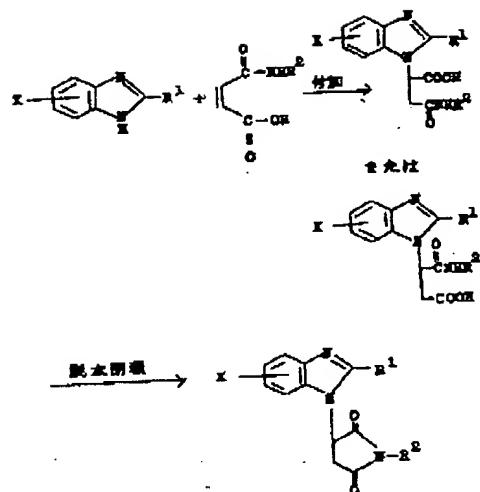
で表わされる化合物とを反応させることにより製造できる。

反応は不活性溶媒中（ジオキサン、テトラヒドロフラン、メタノール、エタノール、ブロハノール、ブタノール、アセトン、メチルエチルケトン、

メチルブチルケトン、シクロヘキサン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキサイド、ベンゼン、キシレン、塩酸、硫酸メチルシロキサイド等）、または必要に応じてトリトントリウムノトキサイド、硫酸ソーダ、苛性アルカリ等の堅苦試薬または硫酸、氯化第二錫等の酸触媒の存在下に70～100℃で数時間～数十分間行なわれるが、有利には溶媒の沸点付近で70～100℃間行なうのがよい。さらに必要ならばボリリン酸、無水硫酸等の脱水剤を作用させることもある。

一般式〔I〕で表わされる本発明の化合物は次のフローレートに従つて製造される。

以下省略



第一段階の付加反応の結果、2種類の異性体が生成すると考えられるが、本発明においてはこの中間体を基盤する必要はない。第二段階の脱水剤反応は、 $\text{Z}^2$  が芳香族基でないときは多くの場合付加反応においてかなりの程度まで進行する。

特開昭49-5967 (3)  
またヨウガ芳香族基の場合、あるいは芳香族基で  
なくても脂本開環が充分に進行しない場合には、  
ヨリリン酸、無本酸等の脂本剤を用いることによ  
つて目的を果たすことができる。脂本剤を用い  
るに際しては、必要に応じて酢酸ソーダ、酢酸カ  
リウム等の促進剤を使用してもよい。反応終了後、  
得られた化合物は所望により、常法に従つて、無  
酸性、酸性、シユタ酸性、マレイン酸性、ピク  
リン酸等の有機あるいは無機酸にすることもで  
きる。

かくして尋ねられる本発明化合物は血圧低下作用、  
中枢抑制作用等を有し、医薬として有用である。  
以下に実施例を示して本発明をさらに具体的に  
説明する。

以下會自

吉基五上

ベンズイミダゾールを9.6、マレアミド酸を1.1  
ミメチルホルムアミド10.0gに加え、1.1  
g～1.2gで2.5時間攪拌させる。得られた固  
液を減圧下に完全浸脂し、浸漬物にメタリン酸5  
gを加えて、110～120℃で2時間攪拌す  
る。その後これを室温まで冷却し、冰水300ml  
中に注ぎ、直前に中和した後再過すると5.1gの  
無色結晶が得られる。これをイソプロピルアル  
コールから再結すれば融点119～121℃の2  
-（1-ベンズイミダゾリル）スクシンイミド1  
.9gが無色結晶として得られる。

美術何 2

ベンズイミダゾール 1.7 g, ベニス, 3.5 g  
トリメチルシクロヘキシルセラブミド酸 2.3 g  
ヒドロキサン 1.0 ml に加え、14 時間温浴す

る。得られる褐色透明の溶液を氷温まで冷却し、水500ml中に注ぐと結晶物が生じる。この結晶物を200mlの硫酸エチルで3回抽出する。すべての硫酸エチル層を合わせて、100mlの酢酸氷冷水で3回、ついで水50mlで1回洗浄し、芒硝にて乾燥後完全換算すると212gの褐色アメ状物が得られる。これを熱イソプロピルアルコール50mlに溶解し、水冷すれば融点160~162℃のガーネット、5-トリメチルシクロヘキシル-2-(1-ベンズイミダゾリル)スクシンイミド9.9gが無色結晶として得られる。

宋史卷一百一十五

ベンゼイミダゾール 5.9g, ニ-3, 3, 5-トリメチルシクロヘキシルマレアミド 12.0g をジオキサン 6.0L に加え、14 時間置波する。  
次に無水酢酸 2.0g、無水塩酸ソーダ L 5g を反

溶液に加え、2時間攪拌する。反応液を室温まで冷却した後水100ml中に注ぎ、強しく搅拌しながら氷で中和する。析出する油状物を100mlの酢酸エチルで3回抽出する。すべての酢酸エチル層を合わせて、これを水100mlで洗つた後エタノールで乾燥する。完全溶解すると1.71gのアソ状物が得られる。4.0gのイソブロピルアルコールから再結すれば融点160~162℃のⅢ-3, 3, 5-トリメチルシクロヘキシル-2-(1-ベンズイミダゾリル)スクシンイミドが無色結晶として得られる。

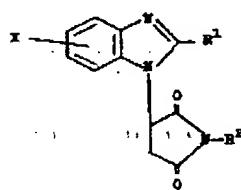
#### 実験例4

ベンゼンイミダゾールトリル、アーラークロルフェニルマレアミド酸1.73gをジオキサン70mlに加え、1.2時間攪拌する。得られる無色溶液に無水酢酸3.0g、無水酢酸ソーダ1.5gを加え、

特開昭49-5967 (4)  
2時間攪拌する。反応液を室温まで冷却し大後本水100ml中に注ぎ、強しく搅拌しながら氷で中和する。析出する油状物を100mlの酢酸エチルで3回抽出する。すべての酢酸エチル層を合わせて、これを水100mlで洗つた後エタノールで乾燥する。完全溶解すると1.21gの褐色タール状物が得られるが、これはまもなく固化する。これをジオキサン100mlに溶解し、活性炭で脱色した後、約100mlにまで濃縮し、室温下に放置すれば無色結晶7.2gが得られる。

これをイソブロピルアルコール300mlに溶解し、当量のマレイン酸を加えて水冷すれば融点145~147℃の3-アーラークロルフェニル-2-(1-ベンゼンイミダゾリル)スクシンイミド・マレイン酸塩もろきが得られる。

以下同様にして次の化合物が製造できる。



実験例	Z	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	融・沸点(℃)
5	H	H	ブチル	無色結晶 190~192
6	H	H	~(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	無色結晶・1/2水合物 153~156
7	H	H	シクロヘキシル	シユク酸塩 193~194
8	H	H	フェニル	186~188
9	H	H	o-トリル	シユク酸塩 193~195
10	H	H	o-クロルフェニル	シユク酸塩・1/2水合物 188~188.5
11	H	H	p-メチルフェニル	188~190
12	H	H	p-ヒドロフェニル フェニル	シユク酸塩 173~174
13	H	H	p-メチルフェニル フェニル	181~181.5
14	H	H	p-ニトロフェニル	208~209
15	H	H	1-アブチル	シユク酸塩 185~186

実験例	Z	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	融・沸点(℃)
16	H	H	ベンジル	無色結晶 201.5~204.5
17	H	メチル	ブチル	レニク酸塩 133~143
18	H	H	2,6-キシリル	197~201
19	H	H	p-メチルフェニル	192~194
20	H	エチル	p-メチルフェニル	193~194.5
21	H	-CH <sub>2</sub> OH	p-クロルフェニル	198~200
22	H	-CH <sub>2</sub> OB	p-メチルフェニル	シユク酸塩・1/2水合物 170~171.5
23	S-CI	H	2,5-ジクロロフェニル	197~198
24	H	-CH <sub>2</sub> CI	p-メチルフェニル	
25	H	H	p-メチルフェニル	
26	6-OI	H	2,5-ジクロロフェニル	
27	5-OI(6) -NO <sub>2</sub>	H	p-メチルフェニル	
28	5-OI(6) -OCBz	H	p-メチルフェニル	
29	5-OI(6) -CH <sub>3</sub>	H	p-メチルフェニル	
30	H	H	レニク酸塩・1/2水合物	

4. 請願以外の発明者

住 所 本社大分県中津市1345  
氏名 小谷 明

特開 昭49-5967 (5)

手 続 極 正 書(直発)

昭和 47年 7月 26日

特許庁 長官 三宅 卓 夫殿

1. 事件の表示

昭和 47年特許願第 51392 号

2. 発明の名称

ベンズイミダゾール誘導体の製造法

3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人  
住 所 大阪市東区平野町8丁目85番地  
名 称 吉高製薬株式会社  
代表者 不破 澄



4. 代理人

住 所 大阪市東区平野町8丁目85番地  
吉高製薬株式会社内  
氏 名 井足士 高宮城 勝



5. 補正の対象

明細書の発明の詳細な説明の欄

6. 補正の内容

明細書を次の通り補正する。

① 9頁11行目「...・...・スクシニエミド」  
の後に「1/2イソプロピルアルコール和物」を  
挿入する。

② 14頁4行目実施例1のR<sup>1</sup>の欄の「R」  
を「メチル」に5行目実施例1のR<sup>1</sup>の欄の「  
R」を「メチル」に9行目実施例2のR<sup>1</sup>の欄の  
「S-C1」を「S or (6)-C1」にそれぞれ訂正  
する。

③ 14頁12行目(実施例2-6)を削除する。

④ 14頁13行目の「27」を「26」に、1  
4行目の「28」を「27」に、15行目の「29」  
を「28」に、16行目の「30」を「29」  
にそれぞれ訂正する。

以 上

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

**BLACK BORDERS**

**IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**

**FADED TEXT OR DRAWING**

**BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**

**SKEWED/SLANTED IMAGES**

**COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**

**GRAY SCALE DOCUMENTS**

**LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**

**REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**

**OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**